Dysmenorrhea

lec 7
د/الحياء

1- Definition:

Painful cramping that occurs with the onset & 1st days of menstruation.

2- Classification:

Primary
(without underlying uterine pathology)

- دى طبيعية ، مفيش مرض سببها هو اللى مسببها .
- occurs in up to 93% of adolescents & up to 15% experience pain that is sufficiently severe & disabling to interfere with activities of daily life. (ADL)
- The prevalence of 1ry dysmenorrhea decrease with age.

- وعلى فكرة ، اللى بيجلها الـ pain الحامل أوى ده ، ده معناه ان عمل عنها ovulation حلو وكده وبقى عندها mature ovum واللى ovum دى ready for fertilization دى بقى حاجة كويسة عشان .

Secondary
(with underlying uterine pathology)

- دى متش طبيعية ، دى عندها مرض أو سبب تانى هو اللى عاملها الـ pain ده .. زى ايه ؟!

① Endometriosis (growth of endometrium like tissue outside the uterus)

② Uterine polyps & fibroids

- الـ 2 دول نوعين من benign tumors بتحصل فى الـ uterus .. الـ fibroids دى بتحصل فى الـ muscular tissue lining the uterus واللى polyps .. from other tissues والمشكلة انهم ممكن يتحولوا بعد كده الى malignant tumor .

③ Complications of IUD (Intrauterine Contraceptive Device)

④ PID (Pelvic Inflammatory Disease)

3 Clinical characteristics (Diagnosis):

* There is no specific diagnostic criteria for 1ry dysmenorrhae.
  → the diagnosis is made by exclusion & is based on response to an effective therapy.
  Thus, if patients donot respond to therapy → an investigation of pelvic pathology & 2ry dysmenorrhea should occur.

* يعني مافيش tests معينة اقدر اعملها علشان اقول أن ال pain دي 1ry .. لكن لو جت واحدة بتشتكي من الالم ده ، باديها علاج ليه .. المعروف انه لو 1ry هيقل هيبقى احسن مع العلاج .. لكن لو ما حصلش اي response للعلاج ، يبقى ممكن سبب تاني هو اللي عامل ال pain (يعني 2ry dysmenorrhea) ، يبقى ادور على السبب ده سواء كان PID أو complications of IUD او اي سبب من الاسباب اللي قلناها الصفحة اللي فاتت ..

---

4 Symptoms:

← بتاعت ال 1ry dysmenorrhea ... احنا تقريباً هنتكلم على ال 1ry اكتر طول المحاضرة كده دي اللي يهمنا ...

1. Cramping pain in the suprapubic area, which may radiate into the back & thighs.
2. Some women have nausea, vomiting. (due to excessive PG production)
3. Fatigue.
4. headache, lightheadedness.
5. Flushing.
6. loss of appetite, diarrhea
7. irritability.
8. Nervousness.
9. Insomnia.

هنشوفها بالتفصيل كمان شوية .

N.B:

Symptom severity seems to correlate with :

① Women who have early menarche (= onset of menses)

* بعض البنات اللى بتبتدى عندها الـ menstruation فى سن صغيرة .. بيبقى الـ dysmenorrhea عندهم more severe ..

② Those with increased duration & quantity of menstrual flow.

---

5 Risk Factors :

1- age < 20 years.
2- depression or anxiety.
3- Smoking.
4- Nulliparity (= a woman who wasn't married or pregnant before)
5- Menorrhagia (excessive bleeding)

* اللى عندها العوامل دى .. بتبقى اكتر واحدة risky انها تعملها الـ try dysmenorrhea ..

---

6 Occurance :

(يعنى بتحصل امتى ؟)

* try dysmenorrhea occurs only with ovulatory cycles which typically begin after the 1st year following menarche

* يعنى الـ try dysmenorrhea مش بتحصل إلا فى الـ ovulatory cycles يعنى مش كل menstrual cycle فى ovum بتطلع .. لأن ساعات بيحصل ovum طلعت بالذات فى أول سنة بعد الـ menarche (بتبقى بيكون فى ovum من غير ovulation) يعنى الـ cycles دى مش هيبقى فيها dysmenorrhea .. لكن لو عدت أول سنة دى وعدى بعد كده وقت كبير وبعدين حصل الـ pain ، يبقى أشك انه ده try و لازم اشوف لو فى سبب 2ry هو اللى سببها ..

* Dysmenorrhea occuring several years after menarche is most likely 2ry dysmenorrhea & should be investigated.

* طب ال pain ده بيحصل امتى وبيقعد أد ايه ؟؟

* The typical pattern of dysmenorrhea is to have pain beginning up to 12 hrs before menses → ↑ in severity for up to 24 hrs → then continue with reduced intensity for 24 - 72 hrs.

---

7 Pathophysiology:

ازاى بيحصل ال pain ده ؟؟ هنشوف الاول ايه اللى بيحصل فى ال normal menstrual cycle .. وبعدين نشوف ايه اللى بيحصل نتسبب فى ال pain بتاع ال dysmenorrhea ..

* In the normal menstrual cycle:

⊛ PGs are released by the endometrium in the late luteal phase

↓

this induces contraction of the uterine smooth muscles

↓

subsequent sloughing of the endometrium.

leading to: - menstrual blood flow

& - the beginning of the follicular phase of the next cycle.

* ده كله اللى بيحصل فى الطبيعى .. وزى ما احنا عارفين انا فى الاول الfollicular phase لحد ما ال ovum تطلع و ال follicle تتحول الى corpus luteum وبدأ من هنا ال luteal phase ... فى آخره بيطلع ال PGs اللى بتعمل uterine contraction وبتعمل sloughing لل endometrium و هنا يحصل menstruation وتبدأ follicular phase تانى وكذا ... cycle جديدة ..

* In Women with primary dysmenorrhea:

⊛ They have increased (excessive) PG secretion.

↓

Induce more severe uterine contractions.

↓

lead to ↓ uterine blood flow & hypoxia → this results in the cramping & pain.

* بعض هي الفكرة ان الـ PGs بتطلع كتير أوي ، فتخلي الـ contractions بتاعت الـ uterus more intense تبقى ، وكده الـ blood flow اللي راح لـ uterus هيقل أوي وده اللي بيسبب الـ cramping pain ده ..

* طب احنا قلنا من ضمن الـ symptoms ان ممكن يحصل nausea, vomiting & diarrhea وقلنا ان سببهم هي الـ PGs وقلنا متنهمش ازاي بعدين ، أهو جه بعدين ... تعالوا نفهم ايه اللي ممكن يزوّد الـ PGs كده وازاي بيعمل الاعراض دي ؟!

* The decreasing level of progesterone in the late luteal phase
→ trigger the release of arachidonic acid from cell membranes
→ .. Results in the production of PGs & Leukotrienes.

- These PGs have potent platelet disaggregation & VD properties
→ .. Induce nausea, vomiting & diarrhea.

* كده احنا خلصنا الـ pathophysiology وعرفنا ازاي بيحصل ... فاضل حاجة واحدة وهي الـ treatment ودي اللي هنتكلم فيها لحد آخر المحاضرة ..

[8] Treatment :

[A] Non Pharmacological

1- Exercise
2- Heat therapy
3- tobacco use cessation.
4- Omega 3 polyunsat. fatty a.
5- TENS (Transcutaneous electrical nerve stimulation).

[B] Pharmacologic therapy.

1- Antiinflammatory drugs.
2- Hormonal contraception.
3- Other agents.

* يلا نفسك نقطة نقطة من الاول فوق دول ...

[A] Non Pharmacologic Treatment

① Exercise :

can cause : a) improved pelvic blood flow.
b) ↓ Ischemia.
c) ↑ release of β-endorphins.
دول بيقللوا الاحساس بالالم

② Heat Therapy :

Heat + Ibuprofen → cause ↓ in time to pain relief compared to unheated patch + Ibuprofen.

- Heat provided better relief than acetaminophen.
- With few adverse effects, heat in the form of a heated pad or heating patch or wrap device → represents a reasonable suggestion for women with dysmenorrhea.

③ Tobacco use cessation:

Women should be advised & assisted in efforts to stop tobacco use, bec. there is an association between increased risk & severity of dysmenorrhea and women who smoke.

يعني الستات اللي بيدخنوا .. بيبقى عندهم الموضوع more severe .. يعني كده بيبقى على دماغها في الآخر ... hehe ، يلا بنقل سجاير يا بنات .. hehe.

④ Diet:

↑ intake of: - Omega-3 polyunsaturated fatty acids
or - Low fat vegetarian diet
or both

→ ↓ the intensity & duration of symptoms.

* الـ Omega-3 polyunsat. fatty acid دول بيطلعوا جايين اسمها Eicosapentanoic acid
ده بيطلع Prostaglandins بردو بس مختلفة عن الـ PGs التانية ، الـ PG اللي بيطلعله اسمه PG_3 وده ليه ↓ Vasoconstrictive effect وبالتالي بيخلي الـ pain أقل من الـ normal $PG_{2\alpha}$.

⑤ TENS (Transcutaneus Electrical Nerve Stimulation):

مهمة اوي

• احنا هنتكلم عن طريقتين هنا لتقليل الـ pain .. ده أول واحدة فيهم ..

* TENS has been evaluated in 7 small trials.
when high frequency stimulation was used → it was more effective than Placebo in achieving pain relief.

* فكرة الـ TENS دى .. انها عبارة عن electrical nerve stimulation ..
احنا بنحط electrodes وبنبعت فيها electrical impulse .. يعنى ، هو
انا دورت عليها كالتت ولقيت فيها معلومات كتيرة .. فى نوعين : ممكن نعدى
low frequency أو high frequency .. كل واحد بيشتغل بطريقة مختلفة ...

احنا هنا ما اتكلمناش غير على الـ high frequency .. هو فكرته مش علينا بالتفصيل
بس لمعلوماتكم .. هو بيعمل stimulate of certain opoid receptors وبردو بيعمل
inhibition of noci receptors وبالتالى بيقلل الاحساس بالالم ....

* تانى حاجة هنتكلم عنها هى الـ acupuncture ... دى عاملة زى الابر الصينية
بيعمل continous stimulate of nerve endings اللى فى اماكن بعيدة عن الـ pelvic area
وبالتالى بيبعد الاحساس بالألم اللى بيتاح الـ dysmenorrhea ..

* Acupuncture :

- may also be effective.
- It causes continous stimulation of nerve endings, so divert the pain sensation away from the pelvic area.

كن مطمئناً جداً جداً ...
ولا تفكر فى الامر كثيراً ...
بل خل الامر لمن بيده الامر ...

B Pharmacologic Therapy

1. Antiinflammatory drugs.
2. Hormonal Contraceptives
3. Other agents

* ممتاز احنا قلنا ان مشكلة الـ dysmenorrhea هي excessive PGs secretion وده اللي بيعمل uterine contract وده اللي بيسبب الـ pain ... يبقى احنا هنا عندنا اننا نقلل الـ PGs دي .. سواء directly عن طريق الـ antiinf. drugs اللي بتقلل الـ PG synthesis او الـ hormonal contraceptives اللي بيقللوا الـ endometrial proliferation وده كان هو اللي بيطلع منه الـ PGs ، يبقى لما نقلل الـ proliferat ← هنقلل كمية الـ PGs اللي بيطلعها .. يبقى برده قلت الـ pain .. يلا نكتب الكلام ده ...

* Pharmacologic therapy for dysmenorrhea is focused on reducing PG activity :
  - Antiinflammatory drugs act by directly ↓ PG synthesis
  - Hormonal contraceptives ① ↓ the amount of endometrial proliferation → .. ↓ the amount of PG secreted

* احنا قلنا برده ان الـ luteal phase بيحصل فيها ovulation و بتدخل فالـ luteal phase .. بيقل الـ progesterone وده بيخلي الـ cell memb. تطلع arachidonic acid اللي هيزود الـ PGs اللي هتقلل الـ pain وكمان ممكن الـ nausea, vomiting & diarrhea.

← الـ hormonal contraceptives كمان بتقلل الـ ovulation .. يبقى هتقلل التغيرات اللي بتحصل فوق دي .. يبقى برده هتقلل الـ PG بطريقة تانية ..

② hormonal contraceptives also inhibit ovulation → .. eliminate the cyclic changes in progesterone that induce PG release

* Both NSAIDs & hormonal contraceptives provide relief from the symptoms of try dysmenorrhea for most women. (وعرفنا ازاى ...)

* Choice of therapy: depends on:
  - the need for contraception.
  - Concomitant medical condition
  - patient preference.

* لازم نضط الحاجات دى فى اعتبارنا .. يعنى مثلاً ما ينفعش تكون الست عايزة تحمل وانا اديها oral contraceptives علشان الـ dysmenorrhea .. ده شغل بتالبين كده ...

* طب ابتدى بمين او امتى اقرر انى هاغير العلاج ؟!

* NSAIDs should be tried for 2-3 cycles before switching to other agents
* Hormonal contraceptives may require 3 or more months to provide maximal relief of symptoms.

---

* يلا نفسك كل نوع منهم ونتكلم عنه بالتفصيل اكتر ....

1 Antiinflammatory drugs

1- Mechanism of action
2- choice of agent.
3- Groups & dosing regimen.
4- Side Effects.
5- Contraindications.
6- Dosing.

① Mechanism of action :

directly ↓ PG synthesis

وزى ما احنا عارفين وحافظين انادە بيحصل عن طريق الـ inhubition بتاع الـ COX eg. (COX I & COX II) ... اللى بيحوّل الـ arachidonic ac إلى PGs .. وعيب اكمّل اكتر من كده ...

② Choice of agent:

based on:

1. effectiveness.
2. Cost.
3. Incidence of adverse effects.
4. patient history of previous benefit.
5. availability.

* Different NSAIDs are comparable in efficacy & tolerability.

③ Groups & Dosing regimens :

بصوا ، دول الـ classes بتوع الـ NSAIDs واحنا اخدناهم بالتفصيل الممل فى الـ cortical .. هى الدكتورة ما قالتش مبهة فيه على اساس اننا عارفينهم من قبل كده (المفروض يعنى) ..

انا هحطلكم الجدول زى ما هو .. بصوا عليه كده .. بس لرجاً مش هنحفظ doses ولا dosing regimens ... اكيد يعنى ...

"إله الدهر الرب خالق اطراف الارض لا يكل ولا يعيا ،
يعطى المعى قدرة ولعديم القوة يكثر شدة"

Table 1.4 NSAID and Dosing Regimens for Primary Dysmenorrhea

Groups	*Drugs*	*Dosages*	*Dosing Regimen (Maximum Daily Dose)*	*Approved for Primary Dysmenorrhea*
Salicylic acids	Aspirin	325, 500, 650, 975 mg	500–600 mg PO Q 4–6 hr	No
Indole acetic acids	Diclofenac	50 mg (as potassium)	50 mg PO TID; or 1st dose 100 mg followed by 50 mg TID; (150 mg/day, may give 200 mg on first day)	Yes
Propionic acids	Ibuprofen	300–800 mg doses	400 mg PO Q 4–6 hr (3.2 g/day)	Yes
	Ketoprofen	12.5, 25, 50, 75 mg	25–50 mg Q 6–8 hr (300 mg/day)	Yes
	Naproxen	250, 375, 500 mg	500 mg PO first dose; 250 mg PO Q 6–8 hr (1,250 mg/day)	Yes
	Naproxen sodium	220, 275 mg	550 mg PO first dose; 275 mg PO Q 6–8 hr (1,375 mg/day)	Yes
Fenamates	Meclofenamate sodium	50, 100 mg	100 mg TID for up to 6 days (300 mg/day)	No
	Mefenamic acid	250 mg	500 mg PO first dose; 250 mg PO Q 6 hr for 2–3 days (1 g/day; may give 1.25 g on first day)	Yes
COX-2 selective agents	Celecoxib	100, 200, 400 mg	400 mg PO first dose; 200 mg BID	Yes

BID, twice daily; PO, orally; TID, three times daily.

---

④ Side Effects:

All NSAIDs have a similar adverse effect profile

1 GIT S.Es:
- nausea
- vomiting
- indigestion
- anorexia
- diarrhea
- constipation
- abdominal pain
- bloating
- melena (black tarry stool due to upper GIT ulcer)

2 CNS S.Es:
- headache
- vertigo
- tremors
- dizziness
- visual disturbances
- confusion.
- depression
- drowsiness.
- irritability
- excitation.
- insomnia
- fatigue

⑤ Contraindications :

any prior history of:

1- Allergy
2- Ulceration.
3- GI bleeding.
4- CVS disease.
5- Renal disease

* Celecoxib (COX-2 selective agent) → should be avoided in women who are allergic to sulfa drugs.

---

⑥ Dosing :

starting with a loading dose (twice regular) produced better results than regular regimen.

* يعني لو في العادي بيتاخد قرص واحد ، يبقى في حالة الـ dysmenorrhea ياخد قرصين.

- NSAIDs that achieve peak serum conc. 30-60 mins after administration (such as: Ibuprofen, naproxen, naproxen Na & Mecfofenamate) are more beneficial.

N.B :

Although the COX-2 selective inhibitor (Celecoxib) is approved for the treatment of dysmenorrhea, it hasn't been directly compared with conventional NSAIDs for effectiveness of pain control.

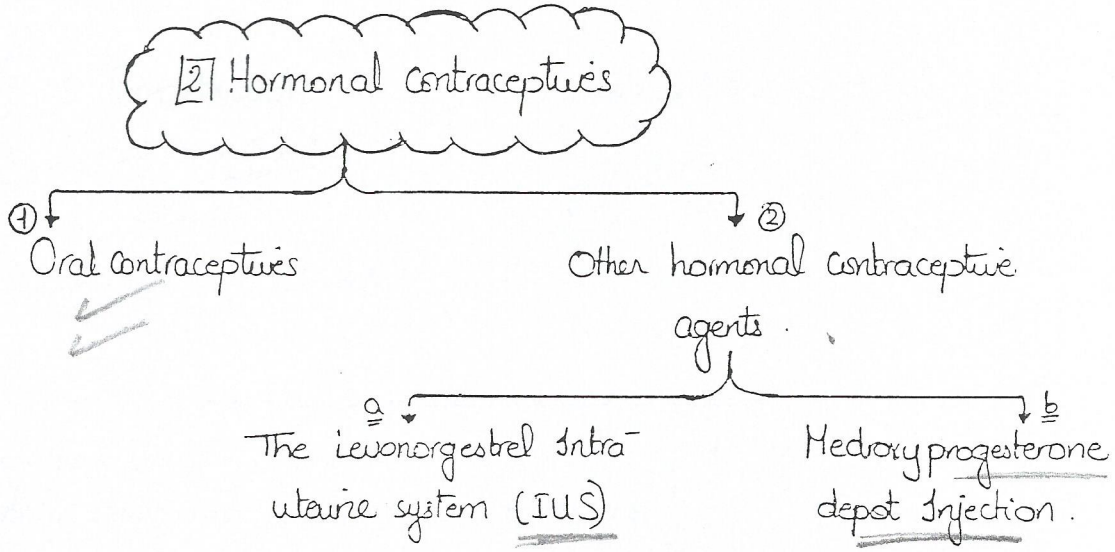
يعني الـ Celecoxib بيستخدم بس لسبة معينة غاوزين اذا كان زي effective الـ NSAIDs العادية ولا لأ .. ده غير انه عنده مشاكل كتيرة قليلة ... 2nd line

المشاكل من زي ايه ؟!

* ↑ cost, lack of increased benefit & limited data regarding differences in GI safety → make celecoxib 2nd line therapy for dysmenorrhea.

---

* كده خلصنا أول class اللي هو الـ antiinf. agents يبدأ نتكلم عن الـ Contraceptives


2] Hormonal Contraceptives
① Oral Contraceptives
② Other hormonal contraceptive agents
a The levonorgestrel Intra-uterine system (IUS)
b Medroxyprogesterone depot Injection.

① Oral Contraceptives :

* Oral Contraceptives (OC) → suppress ovulation, ↓ menstrual fluid volume → ∴ ↓ PG production → ↓ uterine cramping. (ده الاكتار إفادة)

* OCs alone or in combination with an NSAID → are appropriate as 1st line ttt in women with a need for contraception.

* OCs relieve dysmenorrhea symptoms in 50% to 80% of women within 3-6 months after beginning hormone therapy.

* Adverse effects:

Although serious complications from OC use are uncommon in young healthy women, but there are other adverse effects that may occur, especially early in ttt.

* يعني لو ادينا لواحدة young & healthy كويس .. بتحصلها الـ complications
الحاجة بتاعت الـ OCs .. بس ممكن يحصلها SEs تانية ، زي ايه ؟!

① Breakthrough bleeding & spotting → (fresh spots of blood but not menstruation).
② Nausea
③ breast tenderness.

---

② Other hormonal Contraceptive agents:

1- The levonorgestrel Intrauterine system (IUS):

- Is associated with amenorrhea & decreased dysmenorrhea over time, unlike the copper IUD which may result in increased pain, cramping & blood loss.

- The Levonorgestrel IUS would be an option for women who:
  * are at ↑ risk of sexually transmitted infections
  * at ↓ risk of inflammatory diseases as PID
  * desire long term contraception.

- كنت ما اتكلمتش كتير في الموضوع ده .. هو ده نبي اللي اتقال من غير تفاصيل .. يلا نشوف النوع التاني ...

b- Medroxyprogesterone depot injection:

- Another hormonal contraceptive agent that has been used to treat dysmenorrhea.
- 2/3 of adolescents reported fewer symptoms with injections every 3 months.
- Negative effects of medroxyprogesterone injections on bone density should be weighed with potential benefit when considering this option.

يعني لازم نشوف الـ Risk : Benefit ratio ، لأن الـ medroxyprogesterone بيأثر على الـ bone density يعني ممكن يعمل osteoporosis .. علشان كده أغلب في الحالات اللي مش نافع معاها حاجة تانية ...

كده خلصنا تاني class كمان .. ناقل تخ class اللي هو others ...

[3] Other Agents

① Acetaminophen:

doesn't suppress PG synthesis & is of limited efficacy in the ttt of dysmenorrhea when compared with NSAIDs or hormonal contraception.

لأننا عارفين (المفروض برده) ← انه بيشتغل على COX-3 وده ملوش علاقة بالـ PGs اللي بتسبب الـ pain اصلاً .. علشان كده مش بيستخدموه في علاج الـ dysmenorrhea .

② Narcotic analgesics :

→ donot have a role in the ttt of Pry dysmenorrhea (... ...)

③ Leukotriene receptor antagonists :

eg: Montelukast

→ havenot demonstrated significant pain reduction in patients with Pry dysmenorrhea.

... ... PGs ... pathway ... ...

④ Transdermal nitroglycerin ointment & transdermal patches :

- Nitroglycerin ↑ nitric oxide conc. → results in uterine relaxation ∴ Provide rapid relief of dysmenorrhea in up to 90% of pts.

- But use is limited by adverse effects, including headache (25% of patients)

⑤ Vit. B_1 (400 mg daily), Magnesium, Vit. B6 & Omega-3 fatty a :

→ have all shown some benefit in pain relief compared to placebo.

→ Vit B_1 & Magnesium show the most promise (... ...)

→ Other dietary supplements, including : fennel & Vit E → need further study.

* كده خلصنا الـ ttt كله ... بقى من الى قلناه بقى ، لو جاتلك واحدة
ستها مغير ويتكلم من dysmenorrhea ← اعملها ايه ؟!

Young F's 1st → NSAIDs (Use 2-3 cycles before switching to other agents)

2nd → Hormonal contraceptives (Oral Contraceptives → لو failed → Medroxyprogesterone depot injection (but take care of her bone density))

وانصحيها كمان تعمل exercise وتستعمل الـ hot therapy فيها حاجات كالـ
... Vit B1 & Mg وممكن كمان تاخد الـ omega-3 unsat. fatty a

---

* كده لمينا كل حاجة ... كده المحاضرة خلصت ، انا حاولت اقسمها على قد ما اقدر علشان اسهل الدنيا عليكم وحاولت استنتج نفس جمل الدكتورة بالضبط ...

* المحاضرة دى صغيرة لان الدكتورة شرحتها فى ساعة واحدة وهى اصلاً ٥ صفحات فى الكتاب .. لكن المحاضرة اللى قبلها ، مش قادرة اقولكم أد ايه هى عظيمة .. هى احتمال تتأخر جبت وكفاية اقولكم انها فى الكتاب ١٢ صفحة ..
و"اللبيب بالاشارة يفهم" hehe .. صلولنا نلحق نخلصها ..

* عايزة اعتذر بس على تأخير المحاضرات .. معلش سامحونا ..

* [redacted] لو محتاجين تفهموا حاجة أو فى حاجة مش واضحة فى المحاضرات، اسألوا على طول ..

PLz... Pray 4 us a Lot.

Luvs: Dr/ Koora
Dr/ Kathy